

# Bisoprolol

C07AB07, december 2017

## Indicatie

Angina pectoris, hartfalen en hypertensie

## Standpunt Ephor

In het rapport over de bètablokkers van november 2012 wordt **bisoprolol** door Ephor als behandeling voor angina pectoris, hypertensie of hartfalen geadviseerd vergelijkbaar met het referentiemiddel metoprolol.(1)

Bisoprolol is geregistreerd voor de indicaties angina pectoris, hartfalen en hypertensie.(2) Bisoprolol is niet geregistreerd voor atriumfibrilleren.

Bisoprolol is sinds 1986 internationaal in de handel.

Bisoprolol is een selectieve bètablokker en heeft in vergelijking met niet-selectieve bètablokkers een gunstiger bijwerkingenprofiel en minder contra-indicaties. Bij hoge doseringen kan deze selectiviteit verloren gaan. Daarnaast is bisoprolol een lipofiele bètablokker zonder intrinsieke sympathicomimetische activiteit.

**Ervaring:** het aantal in RCTs bestudeerde oude patiënten is met >2000 groot.

### Effectiviteit:

**Angina pectoris:** er zijn geen studies gepubliceerd waarin de effectiviteit van verschillende bètablokkers onderling is vergeleken. Er kan daarom geen belangrijk verschil in effectiviteit tussen bisoprolol en andere bètablokkers onderling worden aangetoond.

Indien bij de behandeling van angina pectoris bij (kwetsbare) ouderen wordt gekozen voor een bètablokker gaat de voorkeur uit naar selectieve bètablokkers zoals bisoprolol.

**Hartfalen:** Bisoprolol is effectief bij de behandeling van hartfalen bij ouderen als behandeling toegevoegd aan diuretica en ACE-remmers.

Indien bij de behandeling van hartfalen bij ouderen wordt gekozen voor een bètablokker gaat de voorkeur uit naar de selectieve bètablokkers bisoprolol, metoprolol en nebivolol.

**Hypertensie:** Er zijn geen vergelijkende studie gepubliceerd tussen bisoprolol en metoprolol voor de behandeling van (kwetsbare) ouderen met hypertensie.

Indien bij de behandeling van hypertensie bij ouderen wordt gekozen voor een bètablokker gaat de voorkeur uit naar de selectieve bètablokkers bisoprolol, celiprolol, metoprolol of nebivolol.

**Bijwerkingen:** bisoprolol wordt goed verdragen bij patiënten ouder dan 70 met hartfalen. Bisoprolol kan de motoriek, valrisico, voedselinname en cognitie van een kwetsbare oudere negatief beïnvloeden.

**Interactiepotentieel:** middel groot met 5-10 geneesmiddelen(groepen).

**Farmacokinetiek:** metabolisering voor 50% in de lever en 50% wordt onveranderd geëlimineerd in de nieren. Bisoprolol passeert de bloed-hersenbarrière. De eliminatiehalfwaardetijd van bisoprolol is 10 tot 12 uur. Bij hartfalen (NYHA-klasse III) is dit verlengd tot ongeveer 12-22 uur.

**Dosering:** bij ouderen is geen dosisaanpassing vereist tenzij de nierfunctie bij hen is verminderd. Bij een creatinineklaring van 10-30ml/min wordt een dosisverlaging van 50% aanbevolen (maximaal 10 mg en 5 mg bij hartfalen).

**Gebruiksgemak:** 1x daagse dosering, tabletten mogen worden fijngemalen.

## **Ervaring**

### **Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)**

Hoeveel patiënten >65 zijn er geïncludeerd: >2000

Hoeveel patiënten >75 zijn er geïncludeerd: niet bekend.

Hoeveel patiënten >85 zijn er geïncludeerd: niet bekend.

### **Praktijkervaring**

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-databank 2016)

65-74 jaar: 36284 mannen en 30031 vrouwen.

≥75 jaar: 36243 mannen en 45963 vrouwen.

## **Effectiviteit**

**Angina pectoris:** er zijn geen studies gepubliceerd waarin de effectiviteit van verschillende bètablokkers onderling is vergeleken. Er kan daarom geen belangrijk verschil in effectiviteit tussen bisoprolol en andere bètablokkers onderling worden aangetoond.

**Hartfalen:** In een placebo gecontroleerde studie (CIBIS-II) werden 2647 patiënten (NYHA klasse III of IV, leeftijd 22-80 jaar) met een linker ventriculaire ejectiefractie ≤ 35% en reeds behandeld met diuretica en ACEremmers gerandomiseerd tussen bisoprolol 1,25 mg per dag (n = 1327) of placebo (n = 1320).(3) De dosering bisoprolol werd getitreerd tot een maximum van 10 mg per dag. De patiënten werden gemiddeld 1,3 jaar gevolgd. De uitkomstmaat mortaliteit door alle oorzaken was in de bisoprololgroep significant lager in vergelijking met de placebogroep (11,8% vs. 17,3%). Ook het aantal sterfgevallen vanwege plotselinge dood was in de bisoprolol-groep significant lager (3,6% vs. 6,3%). Het NNT voor de uitkomstmaat mortaliteit door alle oorzaken is 15 per één patiëntjaar follow-up in vergelijking met placebo. In een post-hoc analyse van de CIBIS II studie werden ouderen (leeftijd ≥ 71 jaar) bestudeerd.(4) Respectievelijk 21% en 20% van de patiënten in de bisoprolol- en placebogroep was ouder dan 71 jaar. Bisoprolol was volgens de auteurs niet significant verschillend in het reduceren van mortaliteit bij patiënten jonger en ouder dan 71 jaar.

**Hypertensie:** Er zijn geen vergelijkende studie gepubliceerd tussen bisoprolol en metoprolol voor de behandeling van (kwetsbare) ouderen met hypertensie.

### **Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**

Het NNT voor de primaire uitkomstmaat mortaliteit was 15 per één patiëntjaar follow-up in vergelijking met placebo voor de indicatie hartfalen.

**Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

Bij hartfalen werd binnen 1,3 jaar een significant effect ten opzichte van placebo bereikt.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Bisoprolol was niet significant verschillend in het reduceren van mortaliteit bij patiënten jonger en ouder dan 71 jaar.

## **Bijwerkingen en veiligheid**

### **Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

In een studie werden 63 patiënten (gemiddelde leeftijd 73 jaar) met hartfalen (54% NYHA klasse II, 46% NYHA klasse III) en matig tot ernstig COPD behandeld met bisoprolol of carvedilol (5). De streefdosering werd door 49% van alle patiënten verdragen. Dertig procent van de patiënten rapporteerde een bijwerking (19% bisoprolol vs. 49% carvedilol,  $p = 0,045$ ). Het expiratoir secondevolume (FEV1) nam in de bisoprololgroep significant toe. Beide bètablokkers reduceerden de hartslagfrequentie en hadden geen effect op het NT-proBNP. Bisoprolol liet een significante verbetering van de pulmonale functie zien en had in vergelijking met carvedilol significant minder bijwerkingen.

In een placebo gecontroleerde studie werd het effect van bisoprolol bij 27 patiënten (gemiddelde leeftijd 70,8 jaar) met hartfalen en matig tot ernstig COPD onderzocht. (6) De patiënten werden gedurende vier maanden behandeld met de maximaal getolereerde dosering (gemiddeld 7,3 mg). Na vier maanden liet bisoprolol in vergelijking met placebo een reductie van het FEV1 zien (-70 ml vs +120 ml,  $p = 0,01$ ). Het gemiddeld aantal exacerbaties was vergelijkbaar in de bisoprolol- en placebogroep (0,50 vs. 0,31,  $p = 0,44$ ). De auteurs concludeerden dat behandeling met bisoprolol bij ouderen met hartfalen en matig tot ernstig COPD een reductie van de FEV1 geeft. Deze reductie resulteerde echter niet in een verslechtering van de symptomen of kwaliteit van leven.

In een RCT werden 51 patiënten (gemiddelde leeftijd 66 jaar) met hartfalen en reeds behandeld met carvedilol, metoprolol of bisoprolol geïnccludeerd. (7) In totaal hadden 35 patiënten tevens COPD. De primaire uitkomstmaat was het FEV1. De patiënten werden gedurende zes weken behandeld met een bètablokker anders dan hun initiële bètablokker. Hierna werden de patiënten gedurende zes weken behandeld met de derde bètablokker. Tenslotte werden de patiënten weer op hun initiële bètablokker gezet. Bij patiënten met en zonder COPD was het FEV1 na behandeling met bisoprolol en metoprolol significant hoger in vergelijking met de niet selectieve bètablokker carvedilol. Het FEV1 na behandeling met de selectieve bètablokkers bisoprolol en metoprolol was niet verschillend. De auteurs concludeerden dat het switchen tussen selectieve bètablokkers en niet selectieve bètablokkers goed werd verdragen, maar resulteerde in een significante verandering van het FEV1. Dit verschil was volgens de auteurs het grootst bij patiënten met COPD. In een studie werd het behalen van de streefdosis, respectievelijk 1 dd 10 mg bisoprolol eenmaal en 2 dd 25 mg carvedilol bij 883 ouderen met hartfalen (leeftijd >65 jaar) onderzocht (7). Door 24% respectievelijk 25% in de bisoprolol- en carvedilolgroep werd de primaire uitkomstmaat behaald. De behandeling met bisoprolol resulteerde in een significant grotere reductie van de hartslag (gemiddelde verschil: 2,1 slagen per minuut (95% BI 0,5-3,6) en een grotere incidentie van de dosis limiterende bijwerking bradycardie (16% vs. 11%). Pulmonaire bijwerkingen kwamen significant vaker voor in de carvedilolgroep in vergelijking met de

bisoprololgroep. Deze bijwerkingen waren echter niet dosis limiterend en hebben niet tot vroegtijdig staken van de behandeling geleid.

De zeer vaak (> 10%) voorkomende bijwerking bradycardie (wanneer toegepast bij hartfalen) en de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen duizeligheid, vermoeidheid, uitputting, koude of gevoelloze extremiteiten, hypotensie, misselijkheid, braken, diarree en obstipatie zijn voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Van de soms (0,1-1%) voorkomende bijwerkingen zijn bradycardie (wanneer toegepast bij angina pectoris en hypertensie), AV-geleidingsstoornissen, verergering van hartfalen, orthostatische hypotensie (wanneer toegepast bij hartfalen), bronchospasmen bij risicopatiënten, spierzwakte, krampen, slaapstoornissen en depressie voor de kwetsbare oude patiënt het meest van belang. Zelden (0,01-0,1%) treden de bijwerkingen gehoorstoornis, nachtmerries en hallucinaties op. Het number needed to harm is niet bekend.

### **Zijn er leeftijdgerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Niet bekend.

### **Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

Nee, er zijn geen studies gepland.

### **Anticholinerge effecten**

Bisoprolol kan vaak (1-10%) obstipatie veroorzaken. Zelden (0,01-1%) treedt de bijwerking hallucinaties op.

### **Delier**

Ja, bisoprolol kan zelden (0,01-0,1%) hallucinaties veroorzaken.

### **Duizeligheid**

Ja, soms (0,1-1%).

### **Valneiging en/of motorische functie**

Bisoprolol kan vaak (1-10%) duizeligheid, vermoeidheid, uitputting en soms (0,1-1%) orthostatische hypotensie, spierzwakte en krampen veroorzaken. Deze bijwerkingen kunnen de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

### **Sedatieve effecten**

Bisoprolol kan vaak (1-10%) vermoeidheid veroorzaken.

### **Orthostatische effecten**

Bisoprolol kan soms (0,1-1%) orthostatische hypotensie veroorzaken.

### **Invloed op voedselinname**

Bisoprolol kan vaak (1-10%) misselijkheid, braken, diarree en obstipatie veroorzaken. Deze bijwerkingen kunnen de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

## **Hemostase**

Effect van bisoprolol op de hemostase is niet bekend.

## **Cardiovasculaire bijwerkingen**

Bisoprolol kan zeer vaak (>10%) bradycardie (wanneer toegepast bij hartfalen) en soms (0,1-1%) bradycardie (wanneer toegepast bij hypertensie en angina pectoris), AV-geleidingsstoornissen, verergering van hartfalen en orthostatische hypotensie (wanneer toegepast bij hartfalen) veroorzaken.

## **Cognitie**

Bisoprolol kan zelden (0,01-0,1%) hallucinaties veroorzaken. Deze bijwerking heeft mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt.

## **Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid**

Bisoprolol is qua bijwerkingen vergelijkbaar met het referentiemiddel metoprolol voor de indicaties angina pectoris, hartfalen en hypertensie.

Bisoprolol wordt goed verdragen bij patiënten ouder dan 70 met hartfalen.

Bisoprolol kan de motoriek, valrisico, voedselinname en cognitie van een kwetsbare oudere negatief beïnvloeden.

## **Interactiepotentieel**

### **Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?**

Ja, bisoprolol heeft interacties met een middel groot aantal klinisch relevante middelen:

- NSAID's
- Verapamil/diltiazem
- Insuline
- Epinefrine
- Orale bloedglucoseverlagende middelen
- Alfablokkers + bètablokkers /calciumantagonisten

Bisoprolol wordt gedeeltelijk in de lever door CYP3A4 en CYP2D6 gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. De bijdrage van CYP2D6 is mogelijk relatief gering.

### **Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?**

Ja, met astma/COPD, hartfalen, myasthenie, psoriasis, Raynaud, Sjögren, sportbeoefening en Wolff-Parkinson-White-syndroom.

## **Farmacokinetiek**

Metabolisering voor 50% in de lever en 50% wordt onveranderd geëlimineerd in de nieren. Bisoprolol passeert de bloed-hersenbarrière. De eliminatiehalfwaardetijd van bisoprolol is 10 tot 12 uur. Bij hartfalen (NYHA-klasse III) is dit verlengd tot ongeveer 12-22 uur.

### **Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Ja, de kinetiek van bisoprolol is lineair en onafhankelijk van leeftijd.

### **Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee.

**Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?**

Nee.

**Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?**

Nee. De biologische beschikbaarheid is circa 90%.

**Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?**

Nee.

## **Dosis**

Oraal, 1 x daags.

Angina pectoris: Begindosering 5 mg 1/dag; bij onvoldoende effect dosering verhogen tot onderhoudsdosering van 10 mg 1/dag.

Hartfalen: begindosering 1,25 mg 1/dag gedurende 1 week, vervolgens indien goed verdragen de dosering wekelijks verhogen met 1,25 mg tot maximaal 5 mg 1/dag.

**Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?**

Nee.

**Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

Bij creatinineklaring 10-30ml/min wordt een dosisverlaging van 50% aanbevolen. Tevens wordt aangeraden om maximaal 10 mg per dag aan te houden.

**Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

Bij ernstige leverfunctiestoornissen wordt geadviseerd om een maximale dagdosering van 10 mg aan te houden.

## **Gebruiksgemak**

**Doseringsfrequentie en toediening**

Dosis eenmaal daags. Fijnmalen toegestaan.

**Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Nee.

## **Patiënten informatie in de bijsluiter**

**Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?**

Gebruik bij volwassenen inclusief oudere patiënten: de behandeling met bisoprolol moet met een lage dosis worden begonnen die geleidelijk wordt verhoogd.

## **Stoppen van de medicatie**

**Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

Bisoprolol kan het beste uitsluitend worden gestaakt om rebound hypertensie, tachycardie, aritmie en angina pectoris te voorkomen.(9)

## **Referenties**

1. <http://www.ephor.nl/media/1068/b%C3%A8tablokkers-geneesmiddelenrapport-2012.pdf>
2. Samenvatting productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter bisoprolol: [https://db.cbgmeb.nl/ords/f?p=111:2:0:ATC:NO:SESSION:P0\\_DOMAIN,P0\\_LANG,P2\\_RESPPG,P2\\_SORT,P2\\_AS\\_ATC:H,NL,10,PRODA,C07AB07](https://db.cbgmeb.nl/ords/f?p=111:2:0:ATC:NO:SESSION:P0_DOMAIN,P0_LANG,P2_RESPPG,P2_SORT,P2_AS_ATC:H,NL,10,PRODA,C07AB07)
3. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
4. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, et al. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Failure* 2001;3: 469-479.
5. Lainscak M, Podbregar M, Kovacic D, et al. Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Resp Med* 2011; 105(51): s44-s49.
6. Hawkins NM, MacDonald MR, Petrie MC, et al. Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Eur Heart Fail* 2009; 11:684-690.
7. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, et al. Differences Between Beta-Blockers in Patients With Chronic Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Crossover Trial. *JACC* 2010; 55(17): 1780-1787.
8. Düngen HD, Apostolovic S, Inkrot S, et al. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 670-680.
9. Bain KT, Holmes HM, Beers MH, et al. Discontinuing medicines: a novel approach for revising the prescribing stage of the medicine- use process. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(10):1946-52.